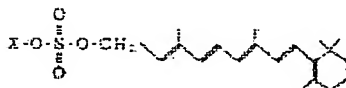
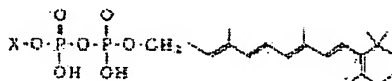
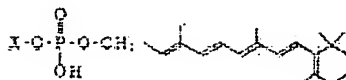


**Publication number:** JP8073338 (A)  
**Publication date:** 1996-03-19  
**Inventor(s):** SUZUKI KAZUNARI; MASAKI HITOSHI; TAKEI MASUMI  
**Applicant(s):** NOEVIR KK.  
**Classification:**  
**International:** A61K8/55; A61K8/00; A61K8/58; A61K8/67; A61Q19/00; A61Q19/08; C07F9/09; A61K8/00; A61K8/30; A61Q19/00; A61Q19/08; C07F9/00; (IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00; C07F9/09  
**European:**  
**Application number:** JP.19940234258 19940902  
**Priority number(s):** JP.19940234258 19940902

**PURPOSE:** To obtain a water-soluble skin external preparation base intended to stabilize its physiologically active effect on the skin, formulated with a water-soluble derivative from retinol having effective physiological activity on the skin such as mitigating or preventive activity on epidermal keratosis or wrinkles.; **CONSTITUTION:** This skin external preparation contains, as active ingredient, at least one kind of compound selected from phosphoric diester complexes of retinol and a water-soluble vitamin of formula I (X is a water-soluble vitamin residue such as of thiamine, riboflavin, 1-&beta-D-ribofuranosylnicotinamide, 1-&beta-D-ribofuranosylnicotinic acid, pyridoxal, pyridoxine, pyridoxamine, pantothenic acid or ascorbic acid), pyrophosphoric diester complexes of retinol and a water-soluble vitamin of formula II and sulfuric diester complexes of retinol and a water-soluble vitamin of formula III. With this skin external preparation where the retinol effective for preventing the skin from aging has been imparted with water solubility, stabilization of its physiologically active effect on the skin can be realized.



Data supplied from the *esp@cenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-73338

(43)公開日 平成8年(1996)3月19日

(51)Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00	E			
	H			
C 0 7 F 9/09	Z	9155-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平6-234258	(71)出願人	000135324 株式会社ノエビア
(22)出願日	平成6年(1994)9月2日		兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1
		(72)発明者	鈴木 一成 兵庫県西宮市苦楽園六番町5-53
		(72)発明者	正木 仁 滋賀県八日市市妙法寺町774-13
		(72)発明者	竹井 増美 滋賀県近江八幡市西庄町646-11
		(74)代理人	竹井 増美

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【目的】 しわの改善等、皮膚の老化防止に有効なレチノールの水性基剤への配合を可能とし、相乗的な皮膚症状の改善効果を発揮する皮膚外用剤を得る。

【構成】 レチノールと、チアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸といった水溶性ビタミンとを、リン酸、ピロリン酸或いは硫酸を介してジエステル結合させて複合体とし、皮膚外用剤に配合する。水溶性を付与することができるので、水性基剤に配合でき、またレチノールの安定化を図ることができる。さらに皮膚に塗布した場合、皮膚表面又は皮膚内のエステラーゼにより分解され、レチノールと水溶性ビタミンとの相乗的な皮膚症状改善効果が得られる。

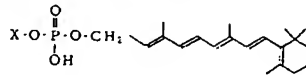
1

2

〔特許請求の範囲〕

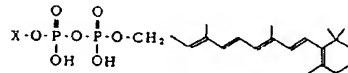
〔請求項1〕 一般式1で示される、レチノールと水溶性ビタミンとのリン酸ジエステル複合体、一般式2で示される、レチノールと水溶性ビタミンとのピロリン酸ジエステル複合体、及び一般式3で示されるレチノールと\*

\*水溶性ビタミンとの硫酸ジエステル複合体より成る群から選ばれる1種又は2種以上を配合して成る、皮膚外用剤。  
〔化1〕



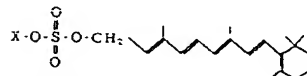
(Xはチアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸等の水溶性ビタミン残基)

〔化2〕



(Xはチアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸等の水溶性ビタミン残基)

〔化3〕



(Xはチアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸等の水溶性ビタミン残基)

〔請求項2〕 水溶性ビタミンが、チアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸より選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

〔請求項3〕 皮膚外用剤が化粧品であることを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の皮膚外用剤。

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

〔産業上の利用分野〕本発明は、表皮角化症やしわの軽減、防止作用等皮膚に対して有効な生理作用を有するレチノールの水溶性誘導体を配合して成る、安定性及び安全性に優れ、また相乗的な生理活性を有する皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、レチノールをリン酸エステル結合、ピロリン酸エステル結合又は硫酸エステル結合を介して水溶性ビタミンと結合させて複合体とし、外用剤基剤中に配合して成る皮膚外用剤に関する。

〔0002〕

〔従来の技術〕近年、活性型ビタミンAであるレチノールの生理作用が明らかにされ、リン酸エステルの形でムコ多糖の生成を促進し、上皮細胞や軟骨、生体組織機能維持に関与すること。また皮膚に対しては、細胞分化抑制により角化を抑制することが報告され、特に運用により、表皮においてはその肥厚、各層構造の接着緻密化、各層の層数減少、真皮においては線維芽細胞の活性化、細胞数増加、真皮乳頭層におけるコラーゲンの増加、アンカリングフィラメントの増加等が見られることが示されている(日本化粧品科学会誌 16(3) 172-174 (1992)等)。

〔0003〕しかし、レチノールの皮膚外用剤への応用は、これが空気に触れると容易に酸化されることから、パルミチン酸等の脂肪酸とのエステル形で配合されるのが普通である。このレチノールの脂肪酸エステルは脂溶性であるため、油剤に溶解してから外用剤に配合しな

ければならず、水溶性基剤への配合は困難であった。従

って、油性型或いは乳剤型の剤型での提供に限定され、外用剤中での安定性やレチノール自体の生理活性の発現が十分でないといった問題が生じていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚に対して種々の生理活性を有し、特にしわの消失、改善など老化防止に有効であるレチノールについて、水溶性を付与して水溶性の皮膚外用剤基剤への配合をも可能とし、また、皮膚外用剤中における皮膚への生理活性作用の安定化を図ることを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、われわれはレチノールの水溶性誘導体の調製を試みた。その結果、生体内物質であり、且つそれら自身活性酸種消去作用や皮膚症状の改善、治癒作用といった生理活性を有する水溶性ビタミンと、リン酸エステル結合、ピロリン酸エステル結合、或いは硫酸エステル結合を介してレチノールを結合させることができ、それにより適度な水溶性を付与することができるとともに、外用剤基剤中に安定に配合できることを見出した。

【0006】レチノールと結合させる水溶性ビタミンとしては、チアミン、リボフラビン、1-β-D-リボフラノシルニコチンアミド、1-β-D-リボフラノシルニコチン酸、ピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン、パントテン酸及びアスコルビン酸を挙げることができる。これらとレチノールとの結合は、一般式1〜一般式3に示されるように、リン酸ジエステル、ピロリン酸ジエステル又は硫酸ジエステルを介して行わせることができる。これらの結合は、化学的手段によって形成することもできるが、酵素反応を利用して形成するのが好ましい。

〔実施例1〕 液状皮膚外用剤

(1)グリセリン	5.0 (重量%)
(2)プロピレングリコール	4.0
(3)エタノール	10.0
(4)レチノールのチアミンリン酸ジエステル	2.0
(5)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6)精製水	78.9

(5)を(3)に溶解して(6)に加え、(1)、(2)、(4)を順次添加し、混合、均一化する。 ※【0012】

〔実施例2〕 液状皮膚外用剤

(1)グリセリン	5.0 (重量%)
(2)エタノール	10.0
(3)レチノールのリボフラビンピロリン酸ジエステル	3.0
(4)ホウ酸ナトリウム	0.5
(5)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6)香料	0.1
(7)精製水	81.3

(7)に(4)を溶解し、これに(5)、(6)を(2)に溶解して加え、ついで(1)及び(3)を添加、混合して均一化する。 ※【0013】

\*【0007】従って、本発明においては、レチノールと水溶性ビタミンのリン酸ジエステル複合体（一般式

1）、ピロリン酸ジエステル複合体（一般式2）、及び硫酸ジエステル複合体（一般式3）より成る群から選んだ1種又は2種以上を、外用剤基剤に配合して、皮膚外用剤基剤とする。2種以上の組み合わせは、前記水溶性ビタミンのリン酸ジエステル、ピロリン酸ジエステル及び硫酸ジエステルより成る群から任意に選択し、行うことができる。外用剤基剤へのこれらエステル複合体の配合量は、0.001〜20重量%程度が適切である。

【0008】本発明に係る皮膚外用剤は、液剤、乳剤、クリーム、軟膏など種々の形態で提供することができる。また、化粧水や乳液、皮膚用クリーム等、化粧品としても提供することができる。特に、従来レチノールの配合が困難であった液剤や化粧水等、水性の皮膚外用剤として提供することが可能である。

【0009】

【作用】本発明に係る皮膚外用剤を皮膚に塗布すると、表皮或いは皮内のホスホジエステラーゼやスルホジエステラーゼにより、外用剤に配合されたレチノールと水溶性ビタミンとのリン酸ジエステル結合又は硫酸ジエステル結合が切断され、レチノールが遊離して、表皮角化改善、しわの消失、改善等皮膚に対する有効な生理活性を発現する。またその際に、同時に遊離する水溶性ビタミン類の皮膚症状の改善、治癒作用との相乗効果が得られる。

【0010】

〔実施例〕さらに本発明について、実施例により詳細に説明する。

※【0011】

5

6

## 〔実施例3〕化粧水

(1)1,3-ブチレングリコール	3.0 (重量%)
(2)ソルビトール	2.0
(3)ピロリドンカルボン酸ナトリウム	3.0
(4)レチノールの1-β-D-リボフラノシル ニコチンアミドリン酸ジエステル	0.5
(5)レチノールの1-β-D-リボフラノシル ニコチン酸リン酸ジエステル	0.5
(6)エタノール	2.0
(7)カルボキシビニルポリマー 1.0重量%水溶液	2.0
(8)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9)香料	0.2
(10)精製水	86.7

(8)及び(9)を(6)に溶解して(10)に加え、(1)〜(5)を順

\* する。

次添加して混合した後、(7)を加え、混合、均一化する \* 【0014】

## 〔実施例4〕O/W型乳剤性軟膏

(1)白色ワセリン	25.0
(2)ステアリルアルコール	25.0
(3)ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
(4)レチノールのピリドキサルリン酸ジエステル	1.0
(5)レチノールのピリドキサミンリン酸ジエステル	1.0
(6)レチノールのパントテン酸ジエステル	1.0
(7)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8)精製水	45.9

(1)〜(3)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃ ※を添加して乳化し、冷却後40℃にて(4)〜(6)を添加、

に加熱する。一方、(7)及び(8)の水相成分を混合、溶解 混合する。

して75℃に加熱する。ついで前記水相成分に油相成分※ 【0015】

## 〔実施例5〕乳液

(1)スクワラン	5.0 (重量%)
(2)白色ワセリン	2.0
(3)ミツロウ	0.5
(4)ソルビタンセスキオレート	0.8
(5)ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	1.2
(6)プロピレングリコール	5.0
(7)エタノール	5.0
(8)レチノールのチアミン硫酸ジエステル	0.5
(9)レチノールのピリドキシンリン酸ジエステル	0.5
(10)レチノールのアスコルビン酸リン酸ジエステル	0.5
(11)カルボキシビニルポリマー 1.0重量%水溶液	20.0
(12)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(13)水酸化カリウム	0.1
(14)香料	0.2
(15)精製水	58.6

(1)〜(5)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃  
に加熱する。一方、(6)、(12)及び(15)の水相成分を混  
合、溶解して75℃に加熱し、これに前記の油相成分を  
添加して予備乳化し、これに(11)を添加した後ホモキ  
サーにて均一に乳化する。その後冷却し、(13)を加えて  
pHを調整した後、40℃にて(7)〜(10)及び(14)を添  
加、混合する。

【0016】本発明の実施例について、皮膚の老化防止  
効果を皮膚のしわ発生防止効果を評価することにより検  
討した。ヘアレスマウス5匹を1群とし、各群について  
本発明の実施例及び比較例をそれぞれ1日1回背部に塗  
布し、1J/平方cm/週のUVAを50週間照射し、  
しわの発生状況を経時的に肉眼観察により評価した。比

50 較例は、各実施例においてレチノールの水溶性ヒクミン

7

8

複合体の総量を、レチノールのバルミチン酸エステルに代替して調製した。しわの発生状況は、「発生せず：0点」、「微小なしわがわずかに発生：1点」、「軽微なしわが明確に発生：2点」、「中程度のしわが発生：3点」

\*点」、「深いしわが発生：4点」として点数化し、各群の平均点を算出して表1に示した。その際、精製水を塗布した群を対照とした。

〔表1〕

経過時間 (週)	実施例					比較例					対照
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
0	0.12	0.18	0.17	0.15	0.13	0.14	0.20	0.17	0.22	0.15	0.18
10	0.16	0.21	0.20	0.18	0.16	0.19	0.24	0.21	0.25	0.19	0.23
20	0.19	0.28	0.27	0.26	0.22	0.32	0.38	0.39	0.38	0.31	0.42
30	0.23	0.31	0.38	0.33	0.36	0.77	0.76	0.81	0.61	0.65	0.88
40	0.89	0.74	0.79	0.76	0.71	1.79	1.82	1.87	1.51	1.45	2.11
50	0.87	0.89	0.81	0.95	0.99	3.02	3.11	3.03	2.83	2.78	3.95

〔0017〕表1より、本発明の実施例塗布群においては、いずれもしわの発生が顕著に抑制されており、UVAを50週間照射した後においても、各群とも微小なしわの発生を認めただけであった。これに対して、各比較例塗布群においては、対照群に比べ若干のしわ発生抑制効果は認められるが、いずれにおいても明確なしわの形成が見られ、形成されたしわはほぼ中程度の深さまで達していた。

〔0018〕続いて、本発明の実施例及び比較例について使用試験を行った。皮膚のしわ及び弾性の低下を主な症状として有するパネラー20名を1群とし、各群にそれぞれ実施例及び比較例をブラインドにて顔面及び手に使用させ、しわ及び皮膚弾性の変化を観察し、評価した。使用期間は4月～翌年3月の1年間とした。しわについては「減少」、「やや減少」、「変化なし」、「増加」の4段階、皮膚弾性については「上昇」、「やや上昇」、「変化なし」、「低下」の4段階にて評価し、各評価を得たパネラー数にて表2に示した。

〔表2〕

項目	評価	実施例					比較例				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
しわ	減少	14	18	8	15	10	0	0	0	0	0
	やや減少	6	4	12	5	10	2	1	1	5	6
	変化なし	0	0	0	0	0	16	17	18	15	14
	増加	0	0	0	0	0	2	2	3	0	0
皮膚弾性	上昇	17	19	13	18	11	0	0	0	1	1
	やや上昇	3	1	7	2	9	3	2	3	14	15
	変化なし	0	0	0	0	0	16	17	15	5	4
	低下	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0

〔0019〕表2より明らかなように、本発明の実施例使用群においては、全パネラーにおいてしわの減少及び皮膚弾性の上昇が認められている。レチノールの水溶性ビタミン複合体の配合量の多い皮膚外用剤である実施例1、2及び実施例4使用群では、70%以上のパネラーにおいて明確なしわの減少が認められ、85%以上のパネラーに皮膚弾性の明確な上昇が認められていた。これに対し、比較例使用群ではしわ及び皮膚弾性の改善効果は芳しくなく、特に水性基剤にレチノールのバルミチン酸エステルを配合した比較例1～3においては、これが溶解せずに懸濁状態となって有効に作用しないため評価が悪く、症状が悪化したパネラーも2～3名見られた。

〔0020〕なお、上記表1及び表2において認められた本発明の実施例と比較例の効果の差は、本発明で配合するレチノールと水溶性ビタミンとのエステル結合構造が皮膚表面又は内部のエステラーゼにより分解され、レチノール及び水溶性ビタミンそれぞれの皮膚に対する生理活性の相乗効果にも起因していると考えられる。

〔0021〕また、本発明の実施例のいずれについても、上記の使用期間を通じて、皮膚刺激や感作等を訴えたパネラーはいなかった。さらに、使用期間中に外用剤の状態の悪化等は認められなかった。

〔0022〕以上詳述したように、本発明により皮膚のしわ改善等、老化症状の防止、改善に有効なレチノールを水性の皮膚外用剤においても安定に配合することができ、さらに水溶性ビタミンとの相乗効果をも発揮させることが可能となり、少量の配合で有効な皮膚の老化防止効果を発現する皮膚外用剤を得ることができる。